

(1)

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-272754

(43)Date of publication of application : 29.09.1992

(51)Int.Cl.

A61F 13/00

(21)Application number : 03-032880

(71)Applicant : TERUMO CORP

(22)Date of filing : 27.02.1991

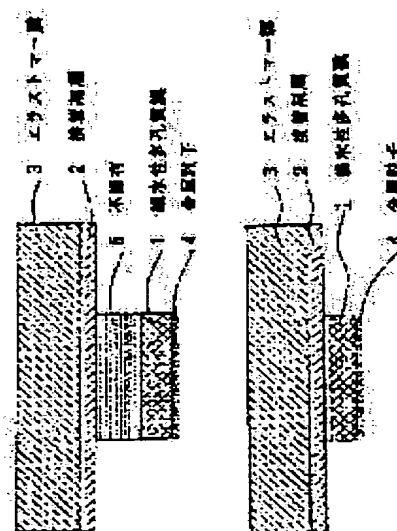
(72)Inventor : KOIDE MIKIO
ONISHI MASATO

(54) ADHESIVE DRESSING

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the adhesive dressing which is used for dressing the sutured part after a surgical operation, wounds, etc., is applicable to actively moving parts, such as joints of hands and feet, does not require an exchange at the time of bathing or in contact with water, and prevents the wound surface, etc., against infection with bacteria.

CONSTITUTION: The above-mentioned purposes are achieved by the adhesive dressing consisting of the material which is formed by laminating a thermoplastic elastomer, adhesive layer, and hydrophilic porous film or a water-absorptive non-woven fabric as an intermediate layer and to which a metal having an antimicrobial property is applied, as shown in Fig.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑫ 公開特許公報 (A)

平4-150865

⑬ Int. Cl. 5

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)5月25日

A 61 L 15/58

A 61 F 13/02

A 61 K 9/70

A 61 L 15/44

3 1 0 J

3 5 0

3 3 4

3 3 7

7729-4C

7729-4C

7038-4C

7038-4C

6779-4C

6779-4C

A 61 L 15/06

15/03

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全6頁)

⑮ 発明の名称 医療用粘着テープおよび疾患治療用テープ製剤

⑯ 特 願 平2-276798

⑰ 出 願 平2(1990)10月15日

⑱ 発 明 者	木 之 下	隆 士	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑱ 発 明 者	明 見	仁	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑱ 発 明 者	大 塚	三 郎	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑱ 発 明 者	保 坂	美 文	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑰ 出 願 人	日 東 電 工 株 式 会 社		大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	

明 細 書

1. 発明の名称

医療用粘着テープおよび疾患治療用テープ製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 柔軟な支持体上に架橋型粘着剤層を設けてなる粘着テープにおいて、架橋型粘着剤層が (メタ) アクリル酸アルキルエステルまたは該エステルと (メタ) アクリル酸アルコキシアルキルエステルとの混合物 99 ~ 99.9 重量% と、カルボキシル基および/またはヒドロキシル基含有単量体 0.1 ~ 1 重量% との共重合体の架橋体を含むことを特徴とする医療用粘着テープ。

(2) 架橋体が金属キレート化合物による架橋体である請求項(1)記載の医療用粘着テープ。

(3) 請求項(1)または(2)記載の医療用粘着テープの架橋型粘着剤層に薬物を含有してなる疾患治療用テープ製剤。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は皮膚面に貼付して用いる医療用粘着テ

ープ、および皮膚を通して生体内へ薬物を連続的に投与するための疾患治療用テープ製剤に関する。

<従来の技術>

近年、生体内へ薬物を投与して疾患治療または予防を行なうための製剤として、肝臓の初回通過効果による薬物代謝や、各種副作用が防止でき、しかも薬物を長時間にわたって持続的に投与が可能な経皮投与型の製剤が注目されている。特に、その中でも投与作業が容易で投与量を厳格に制御できることから、粘着剤中に薬物を含有させたテープ製剤の開発が盛んに行なわれている。

このようなテープ製剤を構成する粘着剤層は、皮膚面に貼付されるので粘着剤中での薬物含量の低下防止 (薬物安定性)、粘着剤中からの薬物の放出性、皮膚面への密着性 (皮膚接着性)、皮膚面への糊残りをなくするための適度な凝集性、皮膚に対する無刺激性など、種々の特性を満たすことが要求される。つまり、テープ製剤を開発するにあたっては、用いる粘着剤の化学的性質や物理的性質の検討や、粘着剤中に含有させる薬物の化学

的性質の検討、およびこれらの組み合わせによる相互作用の検討などが重要であり、上記要求特性を全て満足するようなテープ製剤がほとんど得られていないのが実情である。

一般にテープ製剤中での薬物の安定性は粘着剤中の官能基の量により影響を受けやすいが、官能基を有さない粘着剤では良好な皮膚接着性を発揮しがたい。また、経皮吸収性の観点からは塩構造の薬物よりもフリー構造の薬物を用いることが好ましいが、このような薬物は粘着剤中の官能基によって捕捉されて放出性に劣ったり、時には薬物安定性にも悪影響を及ぼすことがある。

<発明が解決しようとする課題>

従って、本発明の目的は皮膚接着性が良好で、皮膚刺激性も低い医療用粘着テープを提供することであり、また他の目的はこのような粘着テープに薬物を含有させた場合、薬物の安定性や放出性が良好となる疾患治療用テープ製剤を提供することにある。

<課題を解決するための手段>

この医療用粘着テープの架橋型粘着剤層に薬物を含有してなる疾患治療用テープ製剤を提供するのである。

本発明の医療用粘着テープおよびテープ製剤に用いる支持体は、柔軟を有するものであればその材質などは限定されないが、粘着剤層に含有される薬物が支持体中を通過して背面から失われて含量低下を起こさないもの、即ち薬物不透過性の材質からなるものが好ましい。具体的にはポリエステル、ナイロン、サラシ、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、エチレン-アクリル酸エチル共重合体、ポリテトラフルオロエチレン、サーリン、金属箔などの単独フィルムまたはこれらのラミネートフィルムなどを薬物種に応じて適宜用いることができる。

本発明において上記支持体上に形成される架橋型粘着剤層には、(メタ)アクリル酸アルキルエステルまたは該エステルと(メタ)アクリル酸アルコキシアルキルエステルとの混合物と、カルボ

そこで、本発明者らは上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、官能基としてカルボキシル基および/またはヒドロキシル基を含有する単量体を従来の粘着剤に用いる量よりも少ない量にて共重合し、この官能基を架橋点に利用して架橋することによって、凝集力と皮膚接着力とのバランスがとれた優れた皮膚接着性を発揮し、皮膚刺激性も少ない医療用粘着テープが得られることを見出した。さらに、この粘着剤中に薬物を含有させてなるテープ製剤が優れた薬物安定性および放出性を発揮できることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は柔軟な支持体上に架橋型粘着剤層を設けてなる粘着テープにおいて、架橋型粘着剤層が(メタ)アクリル酸アルキルエステルまたは該エステルと(メタ)アクリル酸アルコキシアルキルエステルとの混合物99～99.9重量%と、カルボキシル基および/またはヒドロキシル基含有単量体0.1～1重量%との共重合体の架橋体を含むことを特徴とする医療用粘着テープ、および

キシル基および/またはヒドロキシル基含有単量体との共重合体の架橋体が含まれる。

(メタ)アクリル酸アルキルエステルは粘着剤を形成するための主成分となる単量体であって、主として皮膚接着性を付与する成分であり、好ましくはアルキル基(鎖状アルキル基および環状アルキル基)の炭素数が18以下、好ましくは4～12の範囲のものを一種もしくは二種以上を用いる。本発明においてはこれらの(メタ)アクリル酸アルキルエステルは99～99.9重量%、好ましくは99.2～99.7重量%の範囲にて共重合させる。また、アルキル基の炭素数が3以下の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを、上記アルキルエステルのうち30重量%以下の範囲にて共重合させると、粘着剤層の凝集力がさらに向上するので好ましいものである。

また、(メタ)アクリル酸アルコキシアルキルエステルは、(メタ)アクリル酸アルキルエステルをメトキシ基やエトキシ基などのアルコキシ基にて変性したものであり、具体的には(メタ)ア

クリル酸メトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸エトキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸メトキシエチレングリコールエステルなどが挙げられ、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルに50重量%を超えない範囲で混合し、混合物として9.9~99.9重量%、好ましくは9.2~99.7重量%の範囲にて共重合させると、皮膚接着性や薬物溶解性、薬物安定性などの特性がバランスよく兼備した粘着剤となり好ましい。

一方、カルボキシル基および/またはヒドロキシル基含有単量体は後述する架橋剤との反応点としての官能基を提供するものであって、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチルエステル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピルエステル、(メタ)アクリル酸、(イソ)クロトン酸、フマル酸、(無水)マレイン酸、イタコン酸などを一種もしくは二種以上を用いる。共重合量は0.1~1重量%、好ましくは0.3~0.8重量%の範囲とする。0.1重量%に満たない場合は、凝集力を付与するための架橋点としての官能基量が不足し、また1

重量%を超えると架橋反応後に粘着剤中に残存する官能基の量が多くなり、皮膚刺激性が大きくなったり、含有する薬物の安定性や放出性に悪影響を及ぼすことがある。

さらに、上記単量体を共重合するにあたって、酢酸ビニル、スチレン、(メタ)アクリル酸フェニルエステル、N-ビニルピロリドン、ジアセトンアクリルアミドなどの共重合性単量体を、本発明における効果を阻害しない範囲、例えば前記(メタ)アクリル酸アルキルエステルの量の30重量%をこれらの単量体に置き換えることも可能である。これらの単量体を共重合させることによって、薬物の溶解性や粘着剤層の凝集力の向上などが期待できる。

本発明の医療用粘着テープもしくはテープ製剤を構成する粘着剤層は、上記各単量体を共重合させてなる共重合体を架橋処理して凝集力が付与されている。架橋処理は紫外線照射や電子線照射などの放射線照射による物理的架橋や、ポリイソシアネート化合物、有機過酸化物、有機金属塩、金

属アルコラート、金属キレート化合物、多官能性化合物などの架橋剤を用いた化学的架橋処理などが用いられる。これらの架橋手段のうち放射線照射や有機過酸化物を用いた場合、薬物種によっては分解反応を生じることがあり、また高反応性のイソシアネート類や、通常の架橋反応に用いる金属塩や有機金属塩では配合後に溶液の増粘現象が生じて作業性に劣ることがある。また、予めジアクリレートなどの多官能性の単量体を、共重合用単量体と共に配合して共重合させる方法も考えられるが、この場合も溶液粘度が上昇する可能性がある。従って、本発明においてはこれらの架橋剤のうち反応性や取扱性の点から、三官能性イソシアネート、チタンまたはアルミニウムからなる金属アルコラートあるいは金属キレート化合物、特に、金属キレート化合物が好適である。これらの架橋剤は塗工、乾燥までは溶液の増粘現象を起こさず、極めて作業性に優れるものである。この場合の架橋剤の配合量は共重合体100重量部に対して0.1~1重量部、好ましくは0.2~0.8重

量部程度である。

本発明においては上記のようにして得られた架橋型粘着剤層を支持体上に設けて医療用粘着テープとされるか、架橋型粘着剤層中に薬物を含有させることによって、疾患治療用テープ製剤とすることができる。疾患治療用テープ製剤に用いられる薬物としては、その治療や予防の目的に応じて任意に選択することができ、例えば催眠鎮静薬、解熱鎮痛消炎薬、興奮覚醒薬、鎮静薬、精神神経用薬、骨格筋弛緩薬、鎮痙薬、抗パーキンソン薬、抗ヒスタミン薬、強心薬、不整脈用薬、血圧降下薬、血管収縮薬、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、その他循環器用薬、呼吸促進薬、鎮咳去痰薬、各種ホルモン類、化膿性疾患用外用薬、鎮痛・鎮痒み・収斂・消炎薬、寄生性皮膚疾患用薬、各種ビタミン類、止血薬、血液凝固阻止薬、解毒薬・習慣性中毒用薬、糖尿病用薬、抗悪性腫瘍薬、麻薬などの薬理作用を発揮する薬物であって、これらの薬物は必要に応じて二種類以上併用することもできる。架橋型粘着剤層への均一な分散性(溶解

性)や経皮吸収性の点から、フリー塩基構造の薬物を用いることが好ましく、含有量は薬理学的有効量であればよく、薬物種や目的などに応じて適宜設定することができる。

本発明の医療用粘着テープまたは疾患治療用テープ製剤には、粘着力の向上や薬物の経皮吸収性の向上のために、ポリエチレングリコール、ラノリン、オリーブ油、シリコン油、尿素、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアジベート、ミリスチン酸イソプロピル、テルペン樹脂などの補助物質を薬物の安定性や放出性を阻害しない範囲、例えば架橋型粘着剤層中1～60重量%、好ましくは5～50重量%の範囲で配合することもできる。

<発明の効果>

本発明の医療用粘着テープおよび疾患治療用テープ製剤は、以上のように粘着剤層が従来の粘着剤と比べて少量のカルボキシル基および/またはヒドロキシル基含有単量体を共重合し、これを架橋処理してなるものであるので、皮膚接着性およ

び薬集性を維持しながら、かつ皮膚刺激性も低減されるという効果を発揮する。

また、疾患治療用テープ製剤においては薬物の安定性が良好であり、薬物放出性も実用上満足するものである。

<実施例>

以下に本発明の実施例を示し、さらに具体的に説明する。なお、以下において、部および%は重量部および重量%を意味する。

実施例1

不活性ガス雰囲気下でアクリル酸イソノニルエステル99.5部と、アクリル酸0.5部を酢酸エチル中で共重合させて共重合体溶液を調製した。

この溶液の固形分90部にメトプロロール10部を混合し、さらにエチルアセトアセテートアルミニウムジイソプロピレート0.3部を10%アセチルアセトン溶液として添加した。

得られた溶液を12μm厚のポリエチレンテレフタレートフィルムの片面に、乾燥後の厚みが80μmとなるように塗布、乾燥して本発明の疾患

治療用テープ製剤を得た。

比較例1

アクリル酸イソノニルエステル90部、アクリル酸10部からなる単量体混合物を用いて共重合体溶液を調製し、架橋剤としてのエチルアセトアセテートアルミニウムジイソプロピレートを添加せずに未架橋の粘着剤層を形成した以外は、実施例1と同様にしてテープ製剤を得た。

比較例2

実施例1において架橋剤としてのエチルアセトアセテートアルミニウムジイソプロピレートを添加せずに未架橋の粘着剤層を形成した以外は、実施例1と同様にしてテープ製剤を得た。

実施例2

不活性ガス雰囲気下でアクリル酸イソオクチルエステル99部と、アクリル酸2-ヒドロキシエチルエステル1部を酢酸エチル中で共重合させて共重合体溶液を調製した。

この溶液の固形分90部にスコブラミン10部を混合し、さらにアルミニウムトリス(アセチル

アセトネート)0.3部を10%アセチルアセトン溶液として添加した。

得られた溶液を9μm厚のポリエチレンテレフタレートフィルムの片面に、乾燥後の厚みが60μmとなるように塗布、乾燥して本発明の疾患治療用テープ製剤を得た。

比較例3

実施例2において架橋剤としてのアルミニウムトリス(アセチルアセトネート)を添加せずに未架橋の粘着剤層を形成した以外は、実施例2と同様にしてテープ製剤を得た。

比較例4

アクリル酸イソオクチルエステル70部、N-ビニルピロリドン30部からなる単量体混合物を用いて共重合体溶液を調製し、架橋剤としてのアルミニウムトリス(アセチルアセトネート)を添加して架橋型の粘着剤層を形成した以外は、実施例2と同様にしてテープ製剤を得た。

実施例3

不活性ガス雰囲気下でアクリル酸ロ-ブチルエ

ステル 8.5 部と、メタクリル酸メチルエステル 10 部と、アクリル酸 0.5 部とを酢酸エチル中で共重合させて共重合体溶液を調製した。

この溶液の固形分 92.5 部にブニトロロール 7.5 部を混合し、さらにエチルアセトアセテートチタニウムジイソプロピレート 0.3 部を 10% アセチルアセトン溶液として添加した。

得られた溶液を 9 μ m 厚のポリエチレンテレフタレートフィルムの片面に、乾燥後の厚みが 100 μ m となるように塗布、乾燥して本発明の疾患治療用テープ製剤を得た。

比較例 5

アクリル酸 α -ブチルエステル 8.7 部、メタクリル酸メチルエステル 10 部、アクリル酸 3 部からなる単量体混合物を用いて共重合体溶液を調製し、架橋剤としてのエチルアセトアセテートチタニウムジイソプロピレートを添加せずに未架橋の粘着剤層を形成した以外は、実施例 3 と同様にしてテープ製剤を得た。

比較例 6

治療用テープ製剤を得た。

(薬物の経日安定性)

各実施例および比較例にて得たサンプルを、5 $\text{cm} \times 4 \text{cm}$ の大きさに裁断し、40℃の温度条件下にて保存して、保存前と保存後の薬物含量を測定し、残存薬物量を測定した。なお、定量は高速液体クロマトグラフィーによって行なった。

結果を第 1 表に示した。

(皮膚接着性)

各実施例および比較例にて得たサンプルを、30 $\text{mm} \phi$ の大きさに裁断し、ヒト上腕内側に貼付して 24 時間後の皮膚に対する接着状態および剥離時の糊残り現象を目視にて判定した。

以下の基準にて判定を行ない、5 人の平均値とした。結果を第 1 表に示した。

○：貼付面積の 90% 以上が接着し、糊残りなし。

△：50～90% が接着し、

×：50% 未満が接着している、

または糊残が多い。

(薬物放出性)

実施例 3 において架橋剤としてのエチルアセトアセテートチタニウムジイソプロピレートを添加せずに未架橋の粘着剤層を形成した以外は、実施例 3 と同様にしてテープ製剤を得た。

上記各実施例および比較例にて得たテープ製剤の各特性について下記の方法によって測定した。

実施例 4

不活性ガス雰囲気下でアクリル酸 2-エチルヘキシルエステル 64.25 部と、アクリル酸 2-メトキシエチルエステル 2.5 部、メタクリル酸メチルエステル 10 部と、アクリル酸 0.75 部とを酢酸エチル中で共重合させて共重合体溶液を調製した。

この溶液の固形分 90 部に β -メトプロロール 10 部を混合し、さらにエチルアセトアセテートアルミニウムジイソプロピレート 0.4 部を 5% アセチルアセトン溶液として添加した。

得られた溶液を 12 μ m 厚のポリエチレンテレフタレートフィルムの片面に、乾燥後の厚みが 80 μ m となるように塗布、乾燥して本発明の疾患

各実施例、比較例 1 および比較例 5 にて得たサンプルを、5 $\text{cm} \times 5 \text{cm}$ の大きさに裁断し、日局バトル法に準じて水中放出試験を行なった。

結果を第 1 図に示した。

第 1 表

		薬物残存率 (%)			皮膚 接着性
		30 日	60 日	90 日	
実施例	1	99.6	99.5	98.9	○
	2	99.6	98.5	98.0	○
	3	98.7	98.6	98.7	○
	4	99.1	99.1	98.5	○
比較例	1	99.8	99.4	99.2	○
	2	99.7	98.9	98.8	×
	3	98.1	98.1	97.9	×
	4	95.6	89.9	85.7	—
	5	99.8	99.6	98.5	×
	6	98.7	98.3	98.1	△

第1表および第1図から明らかなように、本発明の疾患治療用テープ製剤は、薬物の安定性、皮膚接着性および薬物放出性において満足するものである。また、各実施例品は皮膚接着性試験を行なった後の皮膚刺激を観察したところ、皮膚刺激性は極めて少なかった。

なお、上記各実施例では薬物を含有しているが、各実施例から薬物を除いた医療用粘着テープを作製したところ、皮膚接着性および皮膚刺激性は実施例品と同様の結果を示した。

4. 図面の簡単な説明

第1図は各実施例、比較例1および比較例5にて得たテープ製剤からの薬物の水中放出試験の結果を示すグラフである。

特許出願人
日東電工株式会社
代表者 織居 五朗

第1図

